

Влияние флуоксетина на взаимодействие серотонинергической и эндогенной опиоидной систем при коррекции когнитивных функций и формировании толерантности к действию морфина

ЛИТВИНОВА С.В.

к.б.н., в.н.с. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета

Московского государственного университета (МГУ) им. М.В. Ломоносова, Москва

ИНОЗЕМЦЕВ А.Н.

д.б.н., в.н.с. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ, Москва

АРИСТОВА В.В.

к.б.н., н.с. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ, Москва

КАЛЮЖНЫЙ А.Л.

к.б.н., н.с. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ, Москва

ШУЛЬГОВСКИЙ В.В.

д.б.н., зав.кафедрой высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ, Москва

КУЗНЕЦОВ В.В.

к.т.н., доцент кафедры электронных приборов

Московского государственного института радиотехники, электроники и автоматики, Москва

ТЕРЕБИЛИНА Н.Н.

к.м.н., ст.н.с. лаб. биохимии Национального научного центра наркологии (ННЦН) Росздрава, Москва

ПАНЧЕНКО Л.Ф.

д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. лабораторией биохимии ННЦН Росздрава, Москва

Исследовалось влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) — флуоксетина на коррекцию когнитивных функций и мотивированного поведения в условиях двух экспериментальных моделей нарушений указанных функций, а также на формирование толерантности к действию морфина. Полученные комплексные данные о взаимодействии серотонинергической и эндогенной опиоидной систем свидетельствуют о том, что увеличение синтеза серотонина в ЦНС под действием флуоксетина оказывает стимулирующее влияние на эндогенную опиоидную систему, увеличивая синтез опиоидов, что приводит к увеличению порогов термонуцицептивных реакций и подавлению формирования толерантности к действию морфина. Введение налоксона в качестве антагониста опиоидов снижает величины порогов до фоновых значений. Взаимодействие серотонинергической и эндогенной опиоидной систем является важным фактором, препятствующим формированию нарушений когнитивных функций и способствует быстрому восстановлению сформированного мотивационного поведения, нарушенного внесением экстренных изменений в экспериментальную среду.

Введение

Ранее нами было установлено [11], что у больных героиновой наркоманией происходит нарушение гомеостатического равновесия систем синтеза и катаболизма эндогенных опиоидов в результате многократного введения увеличивающихся доз экзогенных опиатов на протяжении длительного времени. В сыворотках крови этих больных в постабстинентном периоде выявлено резкое увеличение уровня энкефалиназной активности, в то время как содержание эндогенных опиоидов, в частности лей-энкефалина, значительно снижено, что является мотивационно-образующим фактором возобновления наркотизации. В клинической картине проявляется актуализация влечения к наркотику. С другой стороны, хорошо известно, что в симптомокомплекс наркологических заболеваний входит нарушение мотивационного поведения, психоэмоциональной сферы и когнитивных функций. В связи с этим успешность направленной патогенетически обоснованной терапии во многом зависит от способов коррекции, включающих возможность воздействия на совокупность указанных нару-

шений. Подобный подход может быть осуществлен при комплексном изучении на экспериментальных моделях влияния применяемых фармакологических препаратов на взаимодействие нейромедиаторных и эндогенной опиоидной систем, которые контактируют на уровне пре- и постсинаптических образований, а опиоидные пептиды могут быть модуляторами синаптической передачи [1]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что анальгетическое действие опиатов сопровождается изменениями в функционировании различных медиаторных систем. Так, выявлено, что морфин увеличивает скорость оборота норадреналина в варолиевом мосту [24] и тормозит высвобождение норадреналина, действуя на рецепторы опиатов, расположенные на адренергических нейронах мозжечка [26]. Острое введение морфина уменьшало уровень внеклеточного норадреналина, но не изменяло уровень дофамина в префронтальной коре, однако содержание обоих медиаторов уменьшалось в париетальной коре [18]. Имеются данные [31] об участии D2-рецепторов в механизмах опиатной зависимости, при этом не было выявлено изменений кон-

центрации дофамина в стриатуме. Также предполагается, что зависимость от морфина коррелирует с суперчувствительностью 5HT₁-рецепторов серотонина и α_2 -адренорецепторов [27]. С другой стороны, установлена корреляция между изменением скорости оборота дофамина, норадреналина и серотонина, с одной стороны, и выраженностью анальгезии, — с другой [13]. Предполагается, что D2-рецепторы дофамина являются необходимым звеном для модуляции локомоторной активности, стимулированной энкефалином [22], а D1- и D2-рецепторы задействованы в механизмах усиления морфинстимулированной локомоторной активности при стрессе [17, 16]. Однако, несмотря на большое количество проводящихся работ, до сих пор нет четких комплексных данных о связи механизмов взаимодействия моноаминергических и опиоидергической систем с индивидуальными особенностями организма [5, 23], характере их взаимодействия при проведении направленной коррекции нарушений когнитивных функций в результате воздействия стрессирующих факторов. Именно анализ этого взаимодействия может дать эффективные патогенетически обоснованные способы коррекции.

При изучении проблемы взаимодействия нейромедиаторных и эндогенной опиоидной систем мозга ранее нами было установлено [6], что линии крыс, различающиеся по чувствительности к действию морфина в связи с различным генетически детерминированным уровнем содержания эндогенных опиоидов, обладают различной устойчивостью к стресс-воздействиям, ведущим к нарушению мотивационного поведения, и различным содержанием биогенных аминов в мозге, уровень которых измерялся методом ВЭЖХ/ЭД. Увеличение уровня серотонина у животных с наибольшим содержанием эндогенных опиоидов (крысы линии Fisher-344 и Wistar) вело к восстановлению поведения, нарушенного стресс-воздействием, вследствие активизации опиоидергической системы при эмоционально-болевым стрессе [30] и усиления ее влияния на соотношение моноаминов, что в наибольшей степени выражено в отношении серотонина. У крыс с наименьшим содержанием эндогенных опиоидов (линия WAG) нами выявлена значительно меньшая устойчивость к нарушению мотивационного поведения избегания при «сбое» условной реакции активного избегания (УРАИ) и значительно меньшее увеличение серотонина [6], поскольку у них влияние эндогенной опиоидной системы на нейромедиаторную крайне мало вследствие низкого содержания эндогенных опиоидов. Таким образом, низкий уровень эндогенных опиоидов является фактором, препятствующим активации серотонинергической системы, необходимой для восстановления когнитивных функ-

ций. Как известно [19], серотонинмиметические вещества, прямо или косвенно активирующие С1-рецепторы (а они имеют высокий аффинитет к iН-серотонину) или блокаторы С2-рецепторов, оказывают положительное влияние на дефицит поведения в ситуации острого стресса. Это согласуется и с данными [27], показавшими корреляцию зависимости от морфина с суперчувствительностью 5HT_{1A}-рецепторов и α_2 -адренорецепторов. Таким образом, увеличение содержания серотонина в наших экспериментах являлось адаптивной реакцией для уменьшения последствий стресс-воздействия. Увеличение синтеза и содержания серотонина в структурах головного мозга при стрессовых реакциях отмечалось и другими авторами [3, 15, 29]. В то же время, несмотря на увеличение содержания серотонина у крыс обеих линий при «сбое» УРАИ, нами показана [6] недостаточность его действия для полного восстановления мотивационного поведения избегания в данной модели стресса. В связи с этим в первой части данной работы нами было исследовано направленное влияние на серотонинергическую систему СИОЗС — флуоксетина, его действие на общую двигательную и исследовательскую активность крыс, а также на восстановление мотивационного поведения избегания, нарушенного стресс-воздействием (экспериментальная модель «сбоя» УРАИ).

В последнее время (2003—2007 гг.) наблюдается значительно возросший интерес исследователей к изучению указанного препарата с применением самых современных методов и использованием новейших экспериментальных моделей, дающих толчок к новым подходам в его клиническом использовании [12, 14, 20, 32, 25]. В связи с этим одна из работ была названа «ренессансом флуоксетина» [20]. Открываются новые, ранее не выявленные свойства препарата и механизмы его воздействия на функции ЦНС. Так, установлено увеличение синтеза нейротрофического фактора в синапсах коры и гиппокампа крыс при использовании низких доз флуоксетина (0,67 мг/кг/день) в течение 15 дней. Наблюдавшийся эффект сохранялся в течение 6 недель [32]. На экспериментальной модели диабета (мыши) установлено [12], что флуоксетин восстанавливает нейропластичность в гиппокампе и на 30% предотвращает гибель нейронов. Методом ВЭЖХ/ЭД установлено [14], что флуоксетин увеличивает синтез серотонина в ЦНС, оказывает протекторное действие на липополисахарид-индуцированный апоптоз в ЦНС и активирует экспрессию гена c-FLIP, что связывают с новыми комплексными механизмами действия флуоксетина как антидепрессанта.

Материалы и методы исследования

Изучение показателей двигательной активности крыс опытной группы с введением флуоксетина (5 мг/кг, внутривбрюшинно) за 40 мин до постановки эксперимента ($n = 10$) и контрольной — с введением вместо флуоксетина 0,9%-ного NaCl в том же объеме ($n = 10$) проводилось на установке «автоматизированное открытое поле» — RODEO. «Сбой» реакции избегания (функциональное обратимое нарушение высшей нервной деятельности) заключался во внезапной для животного смене условий эксперимента, приводящей к нарушению причинно-следственных отношений в экспериментальной среде, проводился по методике, разработанной А.Н. Иноземцевым [4]. Экспериментальная модель «сбоя» является наиболее адекватной и перспективной для изучения механизмов психоэмоциональных нарушений и разработки способов коррекции, поскольку в ней нарушения когнитивных функций носят обратимый характер и позволяют анализировать механизмы направленной коррекции с точки зрения взаимодействия основных функциональных систем мозга (в частности, медиаторных и эндогенной опиоидной).

У крыс опытной и контрольной групп в течение 8 дней (по 25 предъявлений ежедневно) вырабатывали УРАИ в челночной камере, оборудованной перегородкой с двумя дверцами. В процессе обучения открытой была дверь на дистальном конце перегородки. Опыт протекал по следующей схеме: включали условный раздражитель (звук) и через 10 с — безусловный (ток). Перебегание животного в другую половину камеры выключало оба стимула. Межсигнальный период равнялся 30 с.

После достижения животными критерия обученности (не менее 80% реакций избегания от числа предъявлений) осуществляли функциональные обратимые нарушения выработанной реакции. В работе использованы две модели функциональных нарушений УРАИ, основанные на экстренном нарушении однозначности причинно-следственных («сбой») и пространственных отношений в экспериментальной среде [4]. Сначала использовали сбой УРАИ, для чего в опыт вводили следующее изменение: перебегание животного в ответ на условный или безусловный раздражитель не приводило к их выключению при пяти перебежках, так что оно получало удары током. После 5-й реакции ток выключался немедленно, а звук — спустя 2 с. Затем опыт проводили в прежних условиях (20 предъявлений), в которых тестировали уровень УРАИ.

На следующий день восстанавливали УРАИ до критерия обученности и осуществляли второе функциональное нарушение, вызываемое изменением пространственных отношений. Для этого закрывали дис-

тальное отверстие, через которое ранее крысы переходили на вторую половину камеры, открывали проксимальное и в течение 20 предъявлений тестировали воспроизведение реакции в новых условиях.

Изучение динамики термонозицептивных реакций (ТНЦР) проводилось с применением tail-flick-теста на электронном автоматическом анальгезиметре, созданном на кафедре электронных приборов Московского государственного института радиотехники, электроники и автоматики В.В. Кузнецовым. У животных опытной группы ($n = 10$) с системным введением флуоксетина (10 мг/кг, внутривбрюшинно) и контрольной ($n = 10$) с введением 0,9%-ного NaCl в том же объеме измерялся латентный период реакции отдергивания хвоста (ЛП РОХ) в ответ на предъявление термонозицептивного раздражителя. Морфина гидрохлорид вводился животным обеих групп на 10-й экспериментальный день (3 мг/кг, внутримышечно). Налоксон (Sigma) вводился животным второй экспериментальной группы с системным введением флуоксетина ($n = 10$) как антагонист опиоидов (3 мг/кг, внутривбрюшинно).

При компьютерной статистической обработке результатов использовали t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона — Манна — Уитни и теста Дункан (ANOVA-2).

Результаты исследования и обсуждение

Проведенное исследование показало, что флуоксетин не повлиял на горизонтальную двигательную активность (рис. 1), что соответствует имеющимся в литературе данным [25]. Препарат не оказал воздействия также на выработку УРАИ. Сбой у контрольных животных привел к уменьшению в 1,8 раза числа реакций избегания в первых пяти предъявлениях после функционального нарушения. Флуоксетин предотвратил резкое уменьшение УРАИ, и оно в опытной

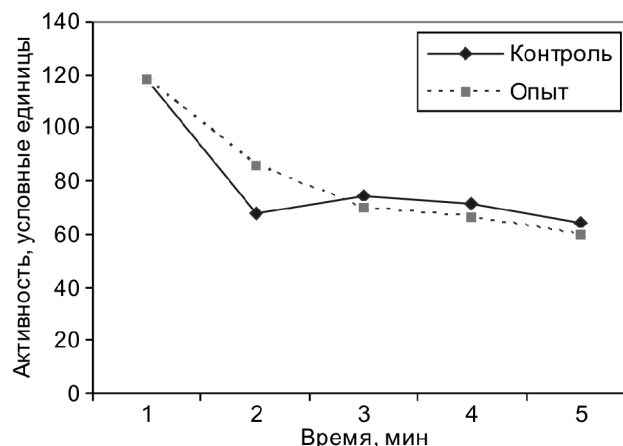


Рис. 1. Влияние флуоксетина на горизонтальную двигательную активность в «открытом поле» (РОДЭО)

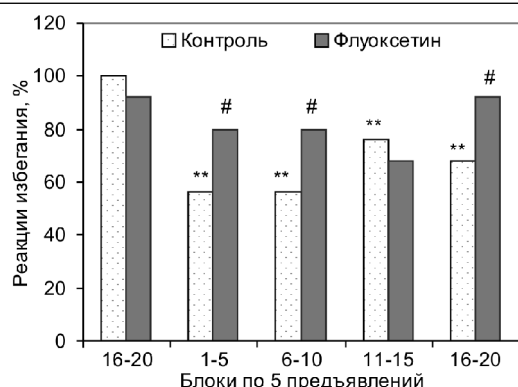


Рис. 2. Влияние флуоксетина на воспроизведение реакций избегания после сбоя: блок 16–20 — 5 предъявлений до сбоя, остальные блоки — после сбоя; *, ** — $p < 0,01$ и $p < 0,001$ относительно величин до сбоя; # — $p < 0,05$ относительно контроля

группе не достигло статистически значимого уровня (рис. 2, блок с 1-го по 5-е предъявления). К окончанию тестирования произошло полное восстановление избегания до исходного уровня, в то время как в контрольной группе избегание составило только 68% от исходной величины и полное восстановление было достигнуто лишь на следующий день. После пространственной переделки произошло большее нарушение избегания, чем после сбоя, и статистически значимое уменьшение числа УРАИ наступило не только у контрольных животных, но и у опытных (рис. 3, блок с 1-го по 5-е предъявления). Флуоксетин уменьшил последствия пространственной переделки, и число УРАИ в предъявлениях 1—5 под его влиянием статистически значимо превышало контрольный показатель. В опытной группе происходило быстрее и восстановление избегания, так что число УРАИ, начиная со 2-го блока предъявлений, перестало быть ниже исходного, в то время как в контроле избегание не достигло исходного уровня даже к концу тестирования (рис. 3, 16—20 предъявлений).

Во второй части работы нами проводилось исследование влияния введения флуоксетина на пороги

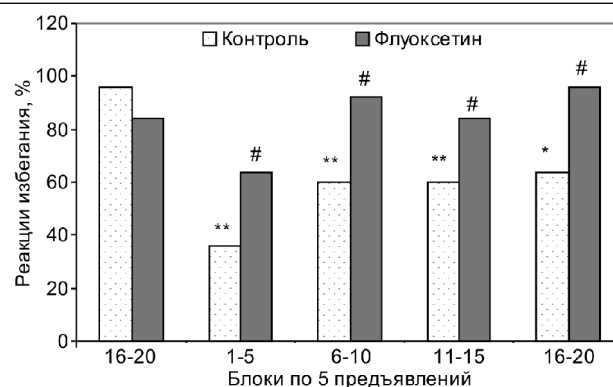


Рис. 3. Влияние флуоксетина на воспроизведение реакций избегания после пространственной переделки: блок 16–20 — 5 предъявлений до переделки, остальные блоки — после переделки; *, ** — $p < 0,01$ и $p < 0,001$ относительно величин до пространственной переделки; # — $p < 0,05$ относительно контроля

термоноцицептивных реакций как одного из важнейших маркеров состояния эндогенной опиоидной системы. Было показано, что однократное острое введение флуоксетина (5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг) не изменяет латентные периоды антиноцицептивных реакций, т.е. препарат не обладает собственным анальгетическим эффектом. В следующей серии экспериментов нами было изучено действие флуоксетина на ЛП термоноцицептивных реакций при его системном введении (10 мг/кг). В результате было выявлено, что после 5 дней ежедневного введения препарата у крыс экспериментальной группы ($n=10$) наблюдалось увеличение ЛП антиноцицептивных реакций (с $14,2 \pm 0,4$ с в фоне до $16,8 \pm 0,8$ с ($p < 0,001$) на 5-й день. Повышение порогов реакций продолжалось и далее (на 9-й день — $21,8 \pm 0,8$ с) без тенденции к снижению (рис. 4). В контрольной группе животных ($n=10$) с введением 0,9%-ного NaCl вместо флуоксетина изменений порогов ТНЦР не происходило. Поскольку реакция на ноцицептивный раздражитель опосредуется через эндогенную антиноцицептивную систему, а пороги указанных реакций являются наиболее существенными маркерами состояния эндоген-

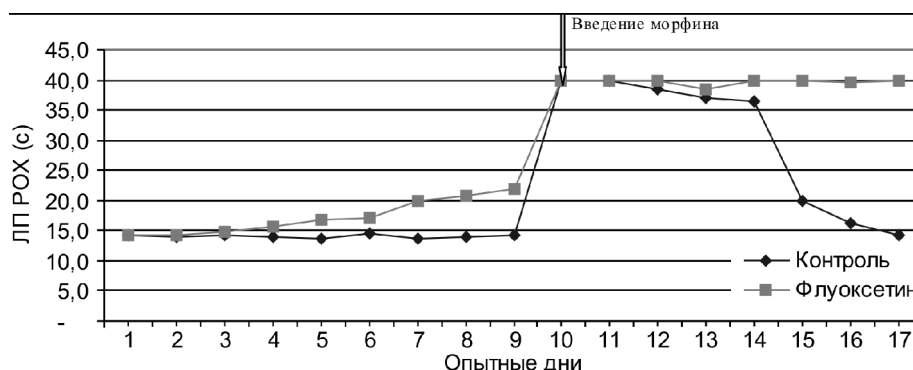


Рис. 4. Влияние флуоксетина на пороги термоноцицептивных реакций и на формирование состояния толерантности к действию морфина

ной опиоидной системы, можно предполагать, что системное введение селективного ингибитора обратного захвата серотонина, увеличивая синтез и содержание данного медиатора в структурах мозга [14], оказывает стимулирующее влияние на эндогенную опиоидную систему, активируя, в свою очередь, синтез эндогенных опиоидов. Это увеличение содержания эндогенных опиоидов и приводит к стойкому увеличению порогов ТНЦР. Доказательством данного предположения явилось то, что однократное введение животным второй опытной группы ($n = 10$) (на 9-й день введения флуоксетина) налоксона гидрохлорида в дозе 3 мг/кг как антагониста опиоидов снижало пороги ТНЦР до фоновых значений перед введением флуоксетина.

Затем крысам с введенным ранее в течение 10 дней флуоксетином вводили морфин (3 мг/кг, внутримышечно) с целью изучения влияния флуоксетина на формирование толерантности к действию морфина. Крысам контрольной группы также вводился морфин в той же дозе, а вместо флуоксетина — 0,9%-ный NaCl в том же объеме. Было получено, что у крыс контрольной группы в течение 14—15 экспериментальных дней с ежедневным введением морфина наблюдается обычная картина формирования толерантности: в первые 3—4 дня наблюдается резкое увеличение ЛП РОХ до максимальных значений (35—40 с) без отдергивания хвоста, а затем, начиная с 5-го дня, — постепенное его снижение и ЛП приходит к фоновым величинам, формируется состояние толерантности (рис. 4). В экспериментальной группе на фоне флуоксетина после введения морфина также наблюдалось резкое возрастание ЛП РОХ (38—40 с), однако дальнейшего снижения порогов не происходило весь период наблюдения, т.е. до формирования толерантности в контрольной группе (рис. 4). Таким образом, селективный ингибитор обратного захвата серотонина при его системном введении подавляет формирование толерантности к действию морфина. Следует обратить внимание на то, что увеличение применяемой дозы флуоксетина в нашем исследовании до 20 мг/кг имело негативные последствия для функционального состояния исследуемых животных: наблюдалось сильное беспокойство, выражавшееся в хаотичных движениях, резкое увеличение мышечного тонуса, тонуса хвоста, который находился в приподнятом или поднятом состоянии, резкое учащение мочеиспускания. Все это исключало возможность постановки tail-flick-теста и животные этой серии были исключены из экспериментов. Сделан вывод, что при применении СИОЗС только в оптимальных дозах (5—10 мг/кг) наблюдается позитивное влияние указанного типа препаратов как на общее функциональное состояние, так и на специаль-

но исследованные функции организма. Превышение применяемых доз ведет к проявлению гиперактивности, гипертонусу и может негативно сказаться на всем комплексе применяемой терапии.

Полученные в этой части работы данные подтверждают выдвинутые предположения о влиянии серотонинергической системы на эндогенную опиоидную. Увеличение синтеза серотонина в структурах ЦНС оказывает стимулирующее влияние на синтез эндогенных опиоидов. Именно на роль опиоидергической системы в обезболивании, вызванном применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, указывает работа [28], в которой разработан возможный способ воздействия на толерантность к антиноцицептивным эффектам СИОЗС при длительном клиническом их использовании в качестве болеутоляющих средств. Этот способ сводится к системному применению ультранизких доз налоксона (10 нг/кг), который усиливал антиноцицептивный эффект и флуоксетина, и циталопрама. Авторы этой работы описывают полученный эффект действия налоксона как парадоксальный. Однако в наших исследованиях по изучению влияния малых доз налоксона на толерантность к действию морфина значительно раньше была выдвинута, а затем экспериментально подтверждена энкефалиназная гипотеза данного явления [7, 8, 9]. Было выявлено, что препарат в малых дозах (от 0,1 до 0,7 мг/кг) проявляет свойства ингибитора энкефалиназы А (КФ 3.4.24.11) и в связи с этим вызывает анальгетический эффект. Начиная с дозы 0,7 мг/кг и выше, налоксон проявляет всем известные свойства антагониста опиоидов и вызывает гипералгезию. На основании полученных данных нами был предложен способ подавления морфинной толерантности малыми дозами налоксона. Кроме того, в исследованиях на животных (крысы, мыши) нами было показано, что налоксон в малых дозах (0,2 мг/кг) подавляет потребление морфина в условиях свободного выбора при сформированном состоянии зависимости [10]. Известно, что у морфинотолерантных животных выявлено низкое содержание эндогенных опиоидов в структурах головного мозга, гипофизе и плазме [21]. В то же время нами определена значительно повышенная активность энкефалиназы А (в ответ на экзогенное введение морфина) в ключевых структурах эндогенной антиноцицептивной системы у крыс при сформированном состоянии толерантности [8], что является показателем нарушения гомеостатического равновесия систем синтеза и катаболизма эндогенных опиоидов в сторону последнего [7]. Низкое содержание эндогенных опиоидов в состоянии толерантности ведет к отсутствию анальгетического эффекта и требует для этого увеличения дозы наркотика, т.е. является мотивационнообразующим

фактором и нейрохимической основой формирования наркотической зависимости. Являясь ингибитором избыточной энкефалиназной активности, налуксон в малых дозах восстанавливает гомеостатическое равновесие систем синтеза и катаболизма и, как показано нами [11], восстанавливает крайне низкий уровень полужизни лей-энкефалина в сыворотках крови больных героиновой наркоманией, что сказывается и на увеличении у них порогов термонцицептивных реакций, являющихся наряду с уровнем энкефалиназной активности важнейшим маркером состояния эндогенной опиоидной системы. В клинической картине в результате применения малых доз налуксона наблюдались значительная редукция синдрома патологического влечения и купирование аффективных расстройств. Данная часть исследования была проведена совместно с научным руководителем клинического отделения детской и подростковой наркологии ННЦ Наркологии А.В. Надеждиным и сотрудниками указанного отделения [11]. Следует отметить, что в клинике героиновой наркомании без подавления избыточной энкефалиназной активности малыми дозами налуксона влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на активизацию эндогенной опиоидной системы будет недостаточным, так как не будет устранен усиленный катаболизм опиоидов со стороны эндопептидаз и описанное в работе увеличение синтеза опиоидов под влиянием СИОБЗ будет нивелироваться.

В целом, полученные нами ранее данные, цитированные выше, по эффективности применения малых доз налуксона в совокупности с полученными в представленной работе могут служить обоснованием целесообразности совместного применения в клинике героиновой наркомании флуоксетина (как селективного ингибитора обратного захвата серотонина) и налуксона гидрохлорида в малых дозах с целью подавления мотивационно-образующего фактора наркотизации, а также достижения длительной реабилитации, основанной на коррекции когнитивных функций, мотивированного поведения и психоэмоциональной сферы через взаимодействие нейрохимических механизмов функционирования нейромедиаторных и эндогенной опиоидной систем.

Список литературы

1. Ашмарин И.П. Нейромедиаторы и нейромодуляторы. Эволюция соединений и эволюция гипотез // Ж. Эволюц. Биохим. и физиол. — 1979. — Т. 15, №3. — С. 278—282.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М., 1991.
3. Горбунова А.В. Биогенные амины ядер мозга крыс Август и Вистар при повторяющемся стрессе // Журн. ВНД. — 1998. — Т. 48, №6. — С. 1051—1057.
4. Иноземцев А.Н., Прагина Л.Л. Методические приемы стрессогенных воздействия для исследования ноотропных влияний на обучение и память // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 16. Биология. — 1992. — №4. — С. 23—31.
5. Калюжный А.Л. Особенности формирования реакции избегания и избегания на ноцицептивный раздражитель у крыс линий Wistar и WAG // 2-я конференция Российского общества по изучению боли, СПб. — 1995. — С. 218—220.
6. Калюжный А.Л., Литвинова С.В., Шульговский В.В. Участие моноаминергических систем мозга в компенсаторных механизмах воздействия экспериментального стресса у крыс различных генетических линий, различающихся по чувствительности к действию морфина // Наркология. — 2006. — №7. — С. 47—53.
7. Литвинова С.В., Козлов А.Ю., Калюжный А.В. Энкефалиназные механизмы резистентности толерантности к анальгетическому эффекту морфина у крыс. Сообщение I. Различие эффектов действия D-фенилаланина у морфин-чувствительных, морфин-толерантных и морфин-резистентных крыс // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1993. — Т. 116, №7. — С. 54—56.
8. Литвинова С.В., Шульговский В.В., Панченко Л.Ф. и др. Налуксон как блокатор морфинной толерантности: экспериментальное исследование // Вопросы наркологии. — 1997. — №4. — С. 49—53.
9. Литвинова С.В., Шульговский В.В., Грудень М.А. и др. Комплексное изучение нейрохимических и иммунных механизмов морфинной толерантности; эффекты налуксона // Патол. физиол. и экпер. терапия. — 2000. — №1. — С. 6—9.
10. Литвинова С.В., Калюжный А.Л., Башарова Л.А. и др. Патогенетические подходы к терапии экспериментальной опиоидной наркомании малыми дозами налуксона // Междунар. мед. журнал. — 1999. — №5—6. — С. 344—347.
11. Литвинова С.В., Надеждин А.В., Шульговский В.В. и др. Применение малых доз налуксона в комплексной терапии постабстинентного героинового синдрома: энкефалиназные механизмы // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 2001. — №11. — С. 535—537.
12. Beauquis J., Roig P., Homo-Delarche F., De Nicola A., Saravia F. Reduced hippocampal neurogenesis and number of hilar neurones in streptozotocin-induced diabetic mice: reversion by antidepressant treatment // Eur. J. Neurosci. — 2006. — Vol. 23(6). — P. 1539—1546.
13. Bensemana D., Gascon A.L. Relationship between analgesia and turnover of brain biogenic amines // Can. J. Physiol. and Pharmacol. — 1978. — Vol. 56. — P. 721—730.
14. Chiou S.H., Chen S.J., Peng C.H., Chang Y.L., Ku H.H., Hsu W.M., Ho L.L., Lee C.H. Fluoxetine up-regulates expression of cellular FLICE-inhibitory protein and inhibits LPS-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cell // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2006. — May 5. — Vol. 343(2). — P. 391—400.
15. Clement H.W., Kirsh M., Hasse C., Opper C., Gens D., Wesemann W. Effect of repeated immobilization on serotonin metabolism in different rat brain areas and on serum corticosterone // J. Neural. Transm. — 1998. — Vol. 105, №10—12. — P. 1155—1170.
16. Del Rosario C.N., Capriles N., Cancela L.M. Motivation effect mu and kappa-opioid agonists following acute and chronic restraint stress: involvement of dopamine D1 and D2 receptors // Behav. Brain Res. — 2002. — May, 14. — Vol. 132(2). — P. 159—169.
17. Del Rosario C.N., Pacchioni A.M., Cancela L.M. Influence of acute or repeated restraint stress on morphine-induced locomotion: involvement of dopamine, opioid and glutamate receptors // Behav. Brain Res. — 2002. — Aug 21. — Vol. 134 (1—2). — P. 229—238.
18. Devoto P., Flore G., Pira L., Diana M., Gessa G.L. Co-release of noradrenaline and dopamine in the prefrontal cortex after acute morphine and during morphine withdrawal // Psychopharmacology (Berl.) — 2002. — Mar. — Vol. 160(2). — P. 220—224.
19. Gouret C.J., Porsolt R., Wettstein J.G., Puech A., Soulad C., Pascaud X., Junien J.L. Biochemical and pharmacological evaluation of the novel antidepressant and serotonin uptake inhibitor 2-[3,4-Dichlorobenzyl]-2-dimethylamino-1-propanol hydrochloride // Arzneimittelforschung. — 1990. — Jun. — Vol. 40, №6. — P. 633—640.

20. Guay D.R. A renaissance for fluoxetine in the management of depression in the elderly? // Consult. Pharm. — 2003. — Vol. 18(1). — P. 51—62.
21. Gudehithlu K., Tejwani G., Bharagva H. Beta-endorphin and methionine-enkephalin levels in discrete brain regions, spinal cord, pituitary gland and plasma of morphine tolerant-dependent and abstinent rats // Brain Res. — 1991. — Vol. 553, №2. — P. 284—290.
22. Hayward M.D., Low M.J. Naloxone's suppression of spontaneous and food-conditioned locomotor activity is diminished in mice lacking either the dopamine D2 receptor or enkephalin // Brain Res. Mol. Brain Res. — 2005. — Oct. 31. — Vol. 140 (1—2). — P. 91—98.
23. Kaluzhnyi A., Litvinova S., Inozemtsev A., Shulgovsky V. Monoamine changes in brain structures during stress in rats of different strains // European Journal of Neuroscience. — 1998. — Vol. 10. — s.10—p.423.
24. Kempf E., Gill M., Lack G., Mandel P. Effect of acute morphine administration on the catecholamine metabolism of three strains of mice // Psychopharmacol. Commun. — 1976. — Vol. 2. — P. 241—250.
25. Leveleki C., Sziray N., Levay G., Barsvari B., Soproni K., Mikics E., Haller J. Pharmacological evaluation of the stress-induced social avoidance model of anxiety // Brain Res. Bull. — 2006. — Mar. 31. — Vol. 69(2). — P. 153—160.
26. Montel H., Starke K., Taube H.D. Influence of morphine and naloxone on the release of noradrenaline from rat cerebellar cortex slices // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1975. — Vol. 288. — P. 427—433.
27. Sastre-Coll A., Esteban S., Garcia-Sevilla J.A. Supersensitivity of 5HT1A autoreceptors and alpha 2-adrenoceptors regulating monoamine synthesis in the brain of morphine-dependent rats // Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 2002. — Mar. — Vol. 365(3). — P. 210—219.
28. Singh V.P., Patil C.S., Jain N.K., Singh A., Kulkarni S.K. Paradoxical effects of opioid antagonist naloxone on SSRI-induced analgesia and tolerance in mice // Pharmacology. — 2003. — Nov. — Vol. 69, №3. — P. 115—122.
29. Summers C.H., Larson E.T., Summers T.R., Renner K.J., Greenberg N. Regional and temporal separation of serotonergic activity mediating social stress // Neuroscience. — 1998. — Nov. — Vol. 87, №2. — P. 489—496.
30. Van den Berg C.L., Lamberts R.R., Wolterink G., Wiegant V.M., Van Ree J.M. Emotional and footshock stimuli induce differential long-lasting behavioural effects in rats; involvement of opioids // Brain Res. — 1998. — Jul. 13. — Vol. 799, №1. — P. 6—15.
31. Wang G.J., Volkow N.D., Fowler J.S. et al. Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal // Neuropsychopharmacology. — 1997. — Feb. — Vol. 16(2). — P. 174—182.
32. Wyneken U., Sandoval M., Sandoval S., Jorquera F., Gonzalez I., Vargas F., Falcon R., Monari M., Orrego F. Clinically Relevant Doses of Fluoxetine and Reboxetine Induce Changes in the TrkB Content of Central Excitatory Synapses // Neuropsychopharmacology. — 2006. — Nov. — Vol. 31 (11). — P. 2415—2423.

FLUOXETINE EFFECTS ON SEROTONIN AND ENDOGENOUS OPIOID SYSTEMS INTERACTION IN COGNITIVE FUNCTIONS CORRECTION AND TOLERANCE DEVELOPMENT TO MORPHINE ACTION

Litvinova S.V.¹, Inozemtsev A.N.¹, Aristova V.V.¹, Kalyuzhnyi A.L.¹, Shulgovskiy V.V.¹, Kuznetsov V.V.², Terebilina N.N.³, Panchenko L.F.³

¹ — Moscow State University, Moscow, Biological faculty

² — Moscow State Institute of radio technics electronics and automation

³ — National Research Center on addictions

The present study was designed to examine effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on correction of cognitive functions and motivated behaviour in two experimental models of these functions disturbance as well as fluoxetine effects on tolerance development to morphine action. The complex data obtained show that serotonin synthesis augmentation in the CNS conditioned by fluoxetine action stimulates endogenous opioid system enhancing opioid synthesis that increases threshold of the thermosensitive responses and inhibits development of tolerance to morphine action. Opioid antagonist naloxone diminishes the threshold to the background values. Serotonin and endogenous opioid systems interaction is an important factor that prevents from cognitive functions disturbance and favors rapid restoration of motivated behaviour disturbed by sudden changes in the experimental environment.